

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年8月15日 (15.08.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/062775 A1

(51)国際特許分類:
C07D 277/40, 277/46,
417/04, 417/12, A61K 31/454, 31/427, 31/5377, 31/496,
31/4439, 31/55, 31/4545, A61P 7/00, 7/04

(21)国際出願番号:
PCT/JP02/00755

(22)国際出願日:
2002年1月31日 (31.01.2002)

(25)国際出願の言語:
日本語

(26)国際公開の言語:
日本語

(30)優先権データ:
特願2001-26955 2001年2月2日 (02.02.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 古塩 裕之 (KOSHIO,Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 君塚 哲也 (KIMIZUKA,Tetsuya) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP). 菅沢 形造 (SUGASAWA,Keizo) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 四月朔日 晋 (WATANUKI,Susumu) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 古賀 祐司 (KOGA,Yuji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社

内 Ibaraki (JP). 長田 宏 (NAGATA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 健一 (SUZUKI,Ken-ichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 阿部 正樹 (ABE,Masaki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74)代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI,Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTがゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: 2-ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVE OR ITS SALT

(54)発明の名称: 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

(57)Abstract: A 2-acylaminothiazole derivative having an activity of increasing platelets based on an excellent effect of accelerating megakaryocyte colony formation or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Namely, a compound efficacious in treating thrombopenia or its salt.

(57)要約:

優れた巨核球コロニー形成促進作用に基づく血小板增多活性を有する、2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。血小板減少症治療に有用な化合物又はその塩。

WO 02/062775 A1

明細書

2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、特に血小板減少症治療剤として有用な新規 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

血小板は生理的止血及び病的血栓形成に主要な働きを果たす無核の血球細胞であり、生体内において、血小板は前駆細胞である巨核球から絶えず産生される。血小板産生は他の血球と同様に多能性幹細胞に由来し、多能性幹細胞は巨核球系の前駆細胞になり、それから巨核芽球、前巨核球、巨核球になる。この巨核球の成熟の過程において未熟な巨核球は細胞分裂を伴わずにDNA合成だけを行って多倍数体となる。その後、細胞質の成熟が始まり、血小板分離膜が形成され、細胞質が断裂して血小板が放出される。

一方、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、又は悪性腫瘍の化学療法、放射線療法等における種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招く等の重篤な症状を引き起こすため、それらの治療を目的に血小板を增多させる様々な技術の開発の試みが行われてきた。現在、血小板減少症治療の有力な手段は血小板輸血であるが、十分量の血小板が供給されている状況ではなく、また、移入した血小板の寿命が短い等の理由により、血小板減少症を十分に改善することは困難である。このため、種々の症状あるいは治療によって引き起こされる造血機能の抑制状態を緩和し、血小板数の回復を促進させる薬剤の開発が期待されている。

そして、多能性幹細胞の巨核球系細胞への分化に関する主要な因子であるトロンボポエチン（以下、TPO）がクローニングされ、巨核球系細胞の分化・増殖を刺激して血小板産生を促進することが報告された（Kaushansky K. et. al., Nature, 369, 568-571, 1994）。TPO はすでに血小板增多剤として臨床試験が行われており、ヒトでの有用性と忍容性が確認されつつある。しかし、TPO の一種である PEG-rHuMGDF（TPO の N 末端から 163 番目のアミノ酸がポリエチレングリコールで修飾されたもの）の臨床試験において、中和抗体が確認された（Vadhan-Raj S, Semin Hematol., 37 (suppl. 4), 28-34, 2000）ため、TPO の免疫原性が懸念されている。また、TPO は蛋白質であるため、消化管内で分解されてしまうので、経口投与薬剤としては実用的ではない。同様の理由で低分子ペプチドも経口投与薬剤としては実用的ではないと考えられる。このような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性の血小板增多剤の開発が進められている。

上記のような血小板增多活性を有する化合物としては、ベンゾジアゼピン誘導体（日本国特許出願公開特開平 11-152276 号）、ピロロフェナンスリジン誘導体（同特開平 10-212289 号）、ピロロフタルイミド誘導体（同特開 2000-44562 号）、アシルヒドラゾン誘導体（国際公開 WO99/11262）、ジアゾナフタレン誘導体（同 WO2000/35446）、ピロロカルバゾール誘導体（同 WO98/09967）が知られている。

また、下記一般式 (A) で示される化合物が血小板增多活性を有することが国際公開 WO01/07423 号に記載されている。

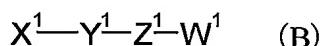


(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、X¹ として置換されていてもよいチアゾール、Y¹ として-NHCO-

を有する化合物についての記載がある。しかし、該公報における一般式(A)では、 Z^1 の置換基はチアゾリル基のごとき A^1 を有する置換基に限定されている。しかも、該公報においては、チアゾール 5 位に窒素原子が置換している化合物については、実施例その他による具体的開示はない。

また、下記一般式 (B) で示される化合物が血小板增多活性を有することが国際公開 WO01/53267 号に記載されている。



(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として-NHCO-を有する化合物についての記載がある。しかし、該公報における一般式(B)では、 Z^1 の置換基は W^1 に限定されている。しかも、該公報においては、チアゾール 5 位に窒素原子が置換している化合物については、実施例その他による具体的開示はない。

また、チアゾールの 2 位のアミド結合にインドール環のみが結合した 2-アシルアミノ-5-チアゾール誘導体がコレシストキニン及びガストリン受容体拮抗剤として日本国特許第 3199451 号に、また、2-ジ置換アミノ-4-アリールチアゾール-5-イルアルカン酸が抗炎症特性を有する化合物として Chemical and Pharmaceutical Bulletin 25 卷 9 号 2292-2299 ページに開示されている。しかしながら、いずれも血小板增多活性については全く触れられていない。

上記のような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性の血小板增多剤の開発が切望されている。

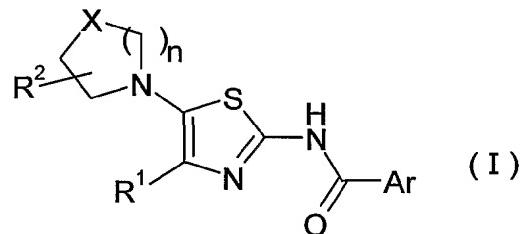
発明の開示

本発明者等は、血小板增多活性を有する化合物について銳意研究し、新規な

2-アシルアミノチアゾール誘導体が優れた血小板增多活性を有することを見いだし、本発明を完成させた。

本発明化合物の化学構造上の特徴は、2位がアシルアミノ基で置換され、5位が含窒素ヘテロ環の窒素原子と直接結合した2-アシルアミノチアゾール誘導体である点にある。また、本発明化合物の薬理学上の特徴は、巨核球コロニー形成促進作用に基づく血小板增多活性を有する点にある。

即ち、本発明によれば血小板減少症治療剤として有用な、下記一般式(I)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。



[式中の記号は以下の意味を示す。

Ar：低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはピリジル。

R¹：低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはピリジル。

R²：-H、-OH、-COOH、-COO-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ及び環状アミノからなる群より選択される基。なお、この基は環上に1つ以上存在していてもよい。

-X-：-CH₂-、-O-、-S-又は-N(R³)-。

R^3 : 置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-低級アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。

n : 1乃至3の整数。]

好ましくは、Xが $-N(R^3)$ であり、nが2又は3である上記一般式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、さらに好ましくは、Xが $-N(R^3)$ であり、nが2又は3であり、Arが-OH、-O-低級アルキル及び-OCO-低級アルキルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはピリジルである上記一般式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。特に好ましくは、

3,5-ジメトキシ-N-(5-モルホリン-4-イル-4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシソニコチンアミド、

3-クロロ-N-[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシベンズアミド、

3,5-ジメトキシ-N-(5-ピペリジン-1-イル-4-ピリジン-4-イルチアゾール-2-イル)ベンズアミド、若しくは、

4-{[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-フェニルチアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニルアセテート、又はその製薬学的に許容される塩を挙げることができる。

また、本発明によれば、上記一般式(I)で示される化合物；Xが $-N(R^3)$ であり、nが2若しくは3である上記一般式(I)で示される化合物；又はX

が $-N(R^3)$ であり、nが2若しくは3であり、Arが-OH、-O-低級アルキル及び-OCO-低級アルキルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されてもよいフェニル若しくはピリジルである上記一般式(I)で示される化合物；あるいはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬が提供される。上記の医薬は、具体的には巨核球コロニー形成促進剤である医薬、血小板增多剤である医薬、又は血小板減少症治療剤である医薬である。

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級アルキル」とは炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖(C_{1-6})を意味し、具体的には例えればメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、好ましくは、 C_{1-3} アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。 R^3 の「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、-O-低級アルキル、-O-アリール等が挙げられる。

「アリール」とは、炭素原子からなる芳香環を意味し、好ましくは C_{6-14} の単環乃至三環の芳香環である。具体的には例えればフェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。 R^3 の「置換されていてもよいアリール」及び「置換されていてもよいアリール低級アルキル」において許容される置換基としては、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ等が挙げられる。

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、硫黄等のヘテロ原子を有する单環乃至三環の芳香環の1価基を意味し、具体的には例えればピリジル、ピラジル、ピリダジル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、キノリル、ベンゾチアゾリル等が挙げられる。 R^3 の「置換されていてもよいヘテロアリール」及び「置換されていてもよいヘテロアリール-低級アルキル」において許容される置換基としては、低級アルキル、-O-低級

アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ等が挙げられる。

「シクロアルキル」とは、炭素環員数が3乃至8個の炭素環を意味し、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル、シクロオクチル等が挙げられる。

「環状アミノ」とは、窒素、酸素、硫黄を含んでもよい3乃至10員環の環状アミン、好ましくは5乃至7員環の環状アミンの1価基を意味し、具体的には例えばピロリジノ、ピペリジノ、アゼビニル、N-メチルピペラジノ、N-メチルホモピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が挙げられる。

また、本明細書中、基の数を示す際に用いる「1つ以上」のうち、好ましくは1つ乃至3つであり、さらに好ましくは1つ又は2つである。

一般式(I)で示される本発明の化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含有される。

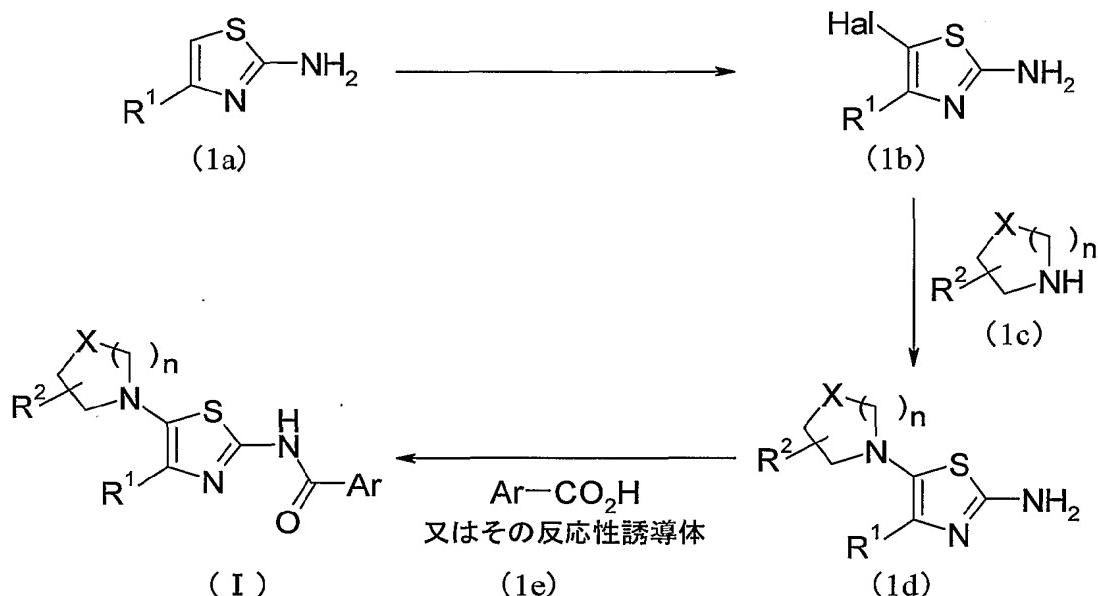
また、本発明の化合物は、酸付加塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、

本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式（I）を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 卷 分子設計 163-198 ページに記載されている基が挙げられる。

製造法

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

(第1製法)



(式中、R1、R2、Ar、X、nは前述の意味を、Halはハロゲンを示す。以下同様。)

本製法は、式 (1e) で示される保護されていてもよい置換芳香族カルボン酸又はその反応性誘導体と、式 (1d) で示される保護されていてもよい2-アミノチアゾール誘導体又はその塩とを、常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより、本発明化合物 (I) を製造する方法である。

化合物 (1e) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステル等の通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾチアゾール、p-ニトロフェノールやN-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物が挙げられる。

また、化合物 (1e) を遊離酸で反応させると、あるいは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるとき等は、ジシクロヘキシリカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等

の縮合剤を使用するのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル（EtOAc）等のエステル類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）やジメチルスルホキシド（DMSO）等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物（1e）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン p-トルエンスルホン酸塩、N,N-ジメチルアニリン塩酸塩等の弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。

特に、アセトニトリル、DMF 等の溶媒中、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の塩基を用いて、又はピリジンを溶媒として用いて反応させるのが好適である。

この反応に用いられる原料化合物（1d）は、上記反応式で示されるように、式（1a）で示されるチアゾール誘導体の5位をハロゲン化することにより化合物（1b）を合成し、次いで環状アミン（1c）を作用させることにより製造できる。ここで、必要があれば任意の段階で保護基を除去することができる。なお、化合物（1b）は単離することなく次の反応に用いることもできる。

ハロゲン化の工程で用いられるハロゲン化剤としては、芳香環上水素のハロゲン置換反応に通常用いられるハロゲン化剤であればいずれでもよく、塩素、臭素等のハロゲン単体や、ジオキサンジブロミド、フェニルトリメチルアンモ

ニウムトリブロミド、ピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド、ピロリドンヒドロトリブロミド等のピリジン、 α -ピロリドン、4級アンモニウム、ジオキサン等の過臭化物等が好適に用いられるが、N-ブロモコハク酸イミドやN-クロロコハク酸イミド等のイミド系ハロゲン化剤、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素酸、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅(II)等の金属試薬を用いることもできる。

ハロゲン化剤としてハロゲン単体若しくは過臭化物を用いる場合は、ハロゲン化炭化水素類；エーテル類；メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、2-プロパノール(iPrOH)、エチレングリコール等のアルコール類；芳香族炭化水素類；酢酸；エステル類；等の反応に不活性な有機溶媒中において化合物(1a)に作用させればよい。このとき、必要により少量のハロゲン化水素等の触媒の存在下で行ってもよく、反応温度は-30°C乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

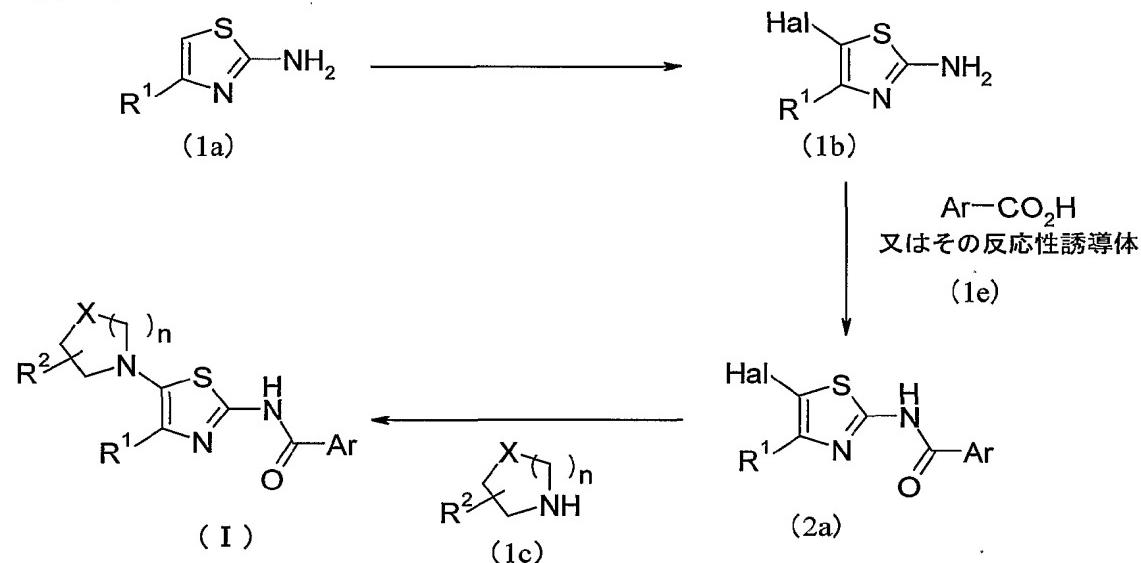
ハロゲン化剤として、ハロゲン化水素を用いる場合には、その酸性溶液若しくは水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性溶液中において化合物(1a)に作用させることにより行うことができ、このときの反応温度は-30°C乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。また、金属試薬を用いる反応は、通常、化合物(1a)をハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、芳香族炭化水素類、酢酸、エステル類等の反応に不活性な有機溶媒若しくは水又はこれらの混合溶媒に溶解し試薬を作成させ、必要により少量のハロゲン化水素等の触媒の存在下で、室温乃至加熱下に実施するのが有利である。

このようにして得られた化合物(1a)に対し、DMF、N-メチル-2-ピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；ハロゲン化炭化水素類；エーテル類；芳香族炭化水素類等の反応に不活性な有機溶媒又は水又はこれらの混合溶媒中、環状アミン(1c)を作成させることにより、化合物(1d)が合成される。このと

きの反応温度は室温乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

なお、反応に際して、環状アミン（1c）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

(第2製法)



本製法は、第1製法に示した方法で合成される化合物（1b）と式（1e）で示される保護されていてもよい置換芳香族カルボン酸又はその反応性誘導体とを常法によりアミド化し、式（2a）で示される保護されていてもよい5-ハロ-2-アミノチアゾール誘導体を合成し、次いで環状アミン（1c）を作用させ、必要により保護基を除去することにより、本発明化合物（I）を製造する方法である。

いずれの工程も第1製法に示した方法を適用することができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物及びその塩は優れた血小板增多活性を有する。

従って、本発明化合物は再生不良性貧血、骨髄異形成症候群における血小板減少症、悪性腫瘍の化学療法、放射線療法による血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肝疾患における血小板減少症、HIV による血小板減少症等、種々の血小板減少症の治療及び／又は予防に有用であり、また、化学療法や放射線療法により血小板減少が生じる可能性がある場合、それらの療法を施す前にあらかじめ投与しておくこともできる。

本発明化合物の薬理作用は以下の試験方法により確認された。

<巨核球コロニー形成促進作用>

ヒト CD34⁺細胞を MegaCult™-C (StemCell Technologies 社) を用いて 2 well chamber スライドにて被験物質存在下で 10-14 日間、37 °Cで培養した。添付の説明書に従って、脱水、固定した後、抗 glycoprotein IIb/IIIa 抗体にて染色した。染色された巨核球細胞の 3 個以上の集団を 1 コロニーとし、1 wellあたりのコロニー数を顕鏡にて測定した。試験は 3 回行い、その平均値を巨核球コロニー数として評価した。

(表 1)

本発明化合物の巨核球コロニー形成促進作用

被験物質（実施例 2）濃度（μM）	0.3	1.0	3.0
巨核球コロニー数（個）	5.2	19.0	34.8

以上のように、本発明化合物は優れた巨核球コロニー形成促進作用を有し、該作用に基づく血小板增多活性を有することが確認された。

また、本発明化合物は、ヒト造血幹細胞を移植後、ヒト血小板産生が認められたマウスにて、ヒト血小板增多活性が確認された。

本発明の医薬は、一般式（I）で示される本発明化合物の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用単体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は座剤、経鼻、経粘膜、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1 種又は 2 種以上の活性物質が、少なくとも 1 種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、EtOH を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、アルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトースのような安定剤、例えばグルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤等のような補助剤を含んでいてよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1 日の投与量は、体重あたり約 0.0001~50 mg/kg、好ましくは約 0.001~10 mg/kg が適当で、さらに好ましくは 0.01~1 mg/kg が適当であり、これを 1 回であるいは 2 乃至 4 回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1 日の投与量は体重あたり約 0.0001~1 mg/kg、好ましくは約 0.0001~0.1 mg/kg が適当で、1 日 1 回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製

造法を参考例として説明する。

参考例 1

3-フルオロアセトフェノン 3.0 ml、THF 80 ml の溶液に、フェニルトリメチルアンモミウムトリプロミド 9.19 g を加え室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧留去して得られた残渣の iPrOH 50 ml の溶液に、チオ尿素 3.72 g を加え 80 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去することにより 3.93 g の 2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)チアゾールを得た。

FAB-MS($M+H$)⁺; 195.

参考例 2

2-アミノ-4-フェニルチアゾール 1 g、クロロホルム 20 ml の溶液に臭素 0.29 ml、クロロホルム 2 ml の溶液を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を留去後、モルホリン 10 ml を加え 120°C にて 75 分間攪拌した。反応液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (2 : 1) で溶出し、625 mg の 2-アミノ-5-モルホリン-4-イル-4-フェニルチアゾールを得た。

以下、上記参考例 2 の方法と同様にして表 2～表 5 に示す参考例 3～5 4 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

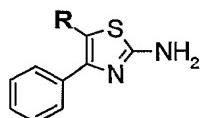
なお、表中以下に示す略号を用いる（以下同様）。

Rex : 参考例番号

R : 一般式中の置換基 (Me : メチル、Et : エチル、nPr : ノルマルプロピル、Ph : フェニル)

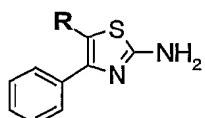
Data : 物理化学的データ (NMR : $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)、MS : FAB-MS($M+H$)⁺)

(表 2)



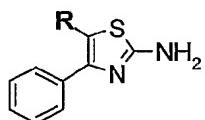
Rex	R	Data
2		NMR(CDCl ₃): 2.82-2.89(4H,m), 3.79-3.85(4H,m), 4.79(2H,s), 7.22-7.29(1H,m), 7.34-7.41(2H,m), 8.05-8.11(2H,m).
3		NMR(CDCl ₃): 1.89-1.95(4H,m), 2.97-3.04(4H,m), 4.69(2H,s), 7.17-7.25(1H,m), 7.31-7.34(2H,m), 7.94-7.99(2H,m).
4		NMR(CDCl ₃): 1.79-1.94(1H,m), 2.52-2.15(1H,m), 2.24(6H,s), 2.81-2.90(1H,m), 2.91-2.99(1H,m), 3.04-3.21(3H,m), 4.76(2H,s), 7.22(1H,tt,J=1.3Hz,7.1Hz), 7.31-7.38(2H,m), 7.93-7.97(2H,m).
5		NMR(CDCl ₃): 1.47-1.53(2H,m), 1.66-1.74(4H,m), 2.79(4H,t,J=5.3Hz), 4.74(2H,s), 7.23(1H,tt,J=1.3Hz,7.3Hz), 7.32-7.39(2H,m), 8.09-8.14(2H,m).
6		NMR(CDCl ₃): 2.35(3H,s), 2.56(4H,t,J=4.7Hz) 2.90(4H,t,J=4.7Hz), 4.82(2H,s), 7.24(1H,tt,J=1.3Hz,7.3Hz), 7.33-7.40(2H,m), 8.07-8.12(2H,m).
7		NMR(DMSO-d ₆): 1.49-1.63(2H,m), 1.76-1.87(2H,m), 2.57-2.59(2H,m), 2.84-2.92(2H,m), 3.54-3.65(1H,m), 4.69(1H,d,=4.0Hz), 6.75(2H,s), 7.16-7.23(1H,m), 7.30-7.37(2H,m), 8.03-8.09(2H,m).
8		NMR(DMSO-d ₆): 1.10-1.26(1H,m), 1.52-1.65(1H,m), 1.68-1.79(1H,m), 1.80-1.92(1H,m), 2.21-2.29(1H,m), 2.32-2.43(1H,m), 2.79-2.89(1H,m), 2.94-3.02(1H,m), 3.59-3.70(1H,m), 4.80(1H,d,J=4.4Hz), 6.77(2H,s), 7.16-7.24(1H,m), 7.29-7.37(2H,m), 8.03-8.08(2H,m).

(表2 続き)



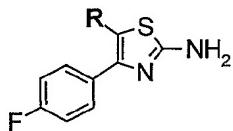
Rex	R	Data
9		NMR(CDCl ₃): 1.28(3H,t,J=7.0Hz), 1.83-2.22(4H,m), 2.31-2.42(1H,m), 2.56(2H,dt,J=3.1Hz,11.9Hz), 3.15(2H,dt,J=3.1Hz,11.9Hz), 4.16(2H,q,J=7.0Hz), 4.76(2H,s), 7.24(1H,tt,J=2.0Hz,7.3Hz), 7.33-7.40(2H,m), 8.05-8.10(2H,m). MS:332.
10		
11		NMR(CDCl ₃): 1.75-1.91(4H,m), 2.51-2.60(1H,m), 2.84-2.92(3H,m), 2.97-3.04(1H,m), 4.98(2H,s), 5.34(1H,brs), 6.14(1H,brs), 7.26(1H,tt,J=1.3Hz,6.4Hz), 7.33-7.40(2H,m), 7.82-7.88(2H,m).
12		NMR(CDCl ₃): 1.06(3H,t,J=7.0Hz), 1.14(3H,t,J=7.0Hz), 1.64-1.88(5H,m), 2.48-2.58(1H,m), 2.79-2.90(1H,m), 3.04-3.38(6H,m), 4.95(2H,s), 7.19-7.27(1H,m), 7.32-7.40(2H,m), 8.04-8.11(2H,m).
13		MS:289.
14		NMR(CDCl ₃): 0.92(3H,t,J=7.3Hz), 1.46-1.59(2H,m), 2.30-2.46(2H,m), 2.58(4H,t,J=4.7Hz), 2.91(4H,t,J=4.7Hz), 4.77(2H,s), 7.24(1H,tt,J=2.0Hz,6.1Hz), 7.33-7.39(2H,m), 8.07-8.12(2H,m).
15		NMR(CDCl ₃): 1.66-1.77(2H,m), 1.82-1.94(2H,m), 2.00-2.11(2H,m), 2.42-2.52(4H,m), 2.74-2.86(1H,m), 2.91(4H,t,J=5.0Hz), 4.77(2H,s), 7.20-7.27(1H,m), 7.32-7.40(2H,m), 8.06-8.12(2H,m).
16		MS:343.
17		NMR(DMSO-d ₆): 2.86-2.94(4H,m), 3.26-3.31(4H,m), 6.80-6.85(2H,m), 6.95-7.01(2H,m), 7.18-7.27(2H,m), 7.31-7.39(2H,m), 8.07-8.14(2H,m).

(表2 続き)



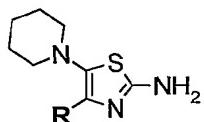
Rex	R	Data
18		NMR(CDCl ₃): 2.59(4H,t,J=4.7Hz), 2.89(4H,t,J=4.7Hz), 3.56(2H,s), 4.77(2H,s), 7.20-7.39(8H,m), 8.02-8.13(2H,m).
19		NMR(CDCl ₃): 2.61-2.67(6H,m), 2.88-2.96(4H,m), 3.36(3H,s), 3.53(2H,t,J=5.5Hz), 4.80(2H,s), 7.24(1H,tt,J=2.0Hz,7.4Hz), 7.32-7.40(2H,m), 8.06-8.12(2H,m).
20		NMR(CDCl ₃): 2.70-2.76(4H,m), 2.87(2H,t,J=5.7Hz), 2.90-2.95(4H,m), 4.13(2H,t,J=5.7Hz), 4.81(2H,s), 6.89-6.98(3H,m), 7.21-7.40(5H,m), 8.07-8.13(2H,m).
21		NMR(CDCl ₃): 1.68-1.87(9H,m), 2.49-2.65(6H,m), 3.12-3.21(2H,m), 4.81(2H,s), 7.22(1H,tt,J=1.3Hz,8.9Hz), 7.29-7.36(2H,m), 8.08-8.14(2H,m).
22		MS:343.
23		NMR(CDCl ₃): 1.62-1.74(8H,m), 3.07(4H,t,J=5.5Hz), 4.97(2H,s), 7.19-7.24(1H,m), 7.31-7.39(2H,m), 7.97-8.04(2H,m).
24		NMR(CDCl ₃): 1.85-1.94(2H,m), 2.39(3H,s), 2.62-2.71(4H,m), 3.15-3.22(4H,m), 4.79(2H,s), 7.24(1H,tt,J=2.0Hz,7.3Hz), 7.32-7.39(2H,m), 7.92-8.03(2H,m).

(表3)



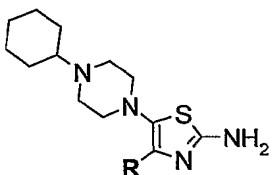
Rex	R	Data
25		MS;355.
26		MS;356.
27		MS;356.
28		MS;356.
29		MS;278.
30		MS;321.
31		MS;335.
32		MS;347.
33		MS;375.

(表4)



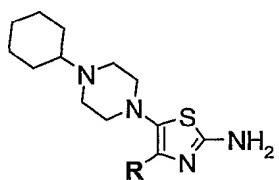
Rex	R	Data
34		NMR(DMSO-d ₆): 1.45-1.54(2H,m), 1.62-1.74(4H,m), 2.72(4H,t,J=5.1Hz), 6.90(2H,s), 7.97(2H,dd,J=1.5Hz,4.6Hz), 8.53(2H,dd,J=1.5Hz,4.6Hz).
35		NMR(DMSO-d ₆): 1.44-1.54(2H,m), 1.59-1.68(4H,m), 2.71(4H,t,J=5.3Hz), 6.88(2H,s), 7.38(1H,dd,J=4.8Hz,8.1Hz), 8.35(1H,dt,J=1.8Hz,8.1Hz), 8.39(1H,dd,J=1.8Hz,2.7Hz), 9.19(1H,d,J=2.7Hz).
36		NMR(CDCl ₃): 1.49-1.58(2H,m), 1.66-1.76(4H,m), 2.82(4H,t,J=5.3Hz), 4.83(2H,s), 7.63-7.74(2H,m), 8.27-8.32(1H,m), 8.66-8.71(1H,m).

(表5)



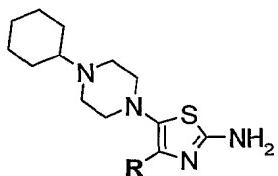
Rex	R	Data
37		NMR(DMSO-d ₆): 1.11-1.26(5H,m), 1.52-1.61(1H,m), 1.69-1.82(4H,m), 2.20-2.31(1H,m), 2.27-2.60(4H,m), 2.66-2.74(4H,m), 6.71(2H,d,J=8.6Hz), 7.87(2H,d,J=8.6Hz), 9.36(1H,s).
38		NMR(DMSO-d ₆): 1.11-1.26(5H,m), 1.52-1.62(1H,m), 1.69-1.83(4H,m), 2.20-2.31(1H,m), 2.60-2.66(4H,m), 2.69-2.76(4H,m), 6.58-6.63(1H,m), 7.11(1H,t,J=7.7Hz), 7.50-7.57(2H,m), 9.20(1H,s).
39		NMR(DMSO-d ₆): 1.05-1.27(5H,m), 1.52-1.62(1H,m), 1.68-1.82(4H,m), 2.20-2.31(1H,m), 2.58-2.66(4H,m), 2.68-2.76(4H,m), 6.81(2H,s), 7.17(2H,t,J=9.0Hz), 8.06-8.14(2H,m).
40		MS:361.

(表 5 続き)



Rex	R	Data
41		MS;361.
42		MS;357.
43		MS;377.
44		FAB-MS(M) ⁺ ;372.
45		MS;415.
46		MS;357.
47		MS;377.
48		MS;421,423.
49		MS;373.
50		MS;379.
51		MS;379.

(表 5 続き)



Rex	R	Data
52		MS;379.
53		MS;411.
54		MS;395.

実施例 1

3,5-ジメトキシ安息香酸 570 mg、THF 10 ml の溶液に、氷冷下触媒量の DMF 及び塩化チオニル 0.4 ml を加え、室温に昇温後 3 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣に参考例 2 の化合物 620 mg、ピリジン 10 ml の溶液を氷冷下滴下した。室温に昇温後 16 時間攪拌した。反応液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (3 : 1) で溶出した。その溶出部を減圧留去後、得られた残渣を EtOAc 10 ml に溶解し、4M 塩酸-EtOAc 溶液を 0.65 ml 加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアセトニトリルより再結晶し、641 mg の 3,5-ジメトキシ-N-(5-モルホリン-4-イル-4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.87-2.95 (4H,m), 3.75-3.78 (4H,m), 3.83 (6H,s), 6.74 (1H,t,J=1.9Hz), 7.28-7.32 (3H,m), 7.44 (2H,t,J=7.8Hz), 8.13-8.18 (2H,m), 12.50

(1H,brs).

FAB-MS(M+H)⁺ : 425.

融点 (°C) : 169-172.

実施例 2

参考例 3 9 の化合物 1.60 g、THF 30 ml 溶液に、2-メトキシイソニコチン酸 680 mg、WSC・HCl 1.02 g を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン-EtOAc=5 : 1~2 : 1) にて精製、このものを EtOAc 20 ml-EtOH 25 ml の混合溶媒に溶解し、4M 塩酸-EtOAc 溶液を 2.22 ml 加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、822 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチニアミド 塩酸塩を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.09-1.18 (1H,m), 1.21-1.36 (2H,m), 1.41-1.54 (2H,m), 1.58-1.69 (1H,m), 1.80-1.89 (2H,m), 2.14-2.25 (2H,m), 3.16-3.40 (7H,m), 3.48-3.57 (2H,m), 3.93 (3H,s), 7.28 (2H,t,J=9.3Hz), 7.45 (1H,s), 7.56 (1H,dd,J=1.4Hz,5.4Hz), 8.12-8.19 (2H,m), 8.37 (1H,d,J=5.4Hz), 11.15 (1H,brs), 12.86 (1H,brs).

FAB-MS(M+H)⁺ : 496.

融点 (°C) : 263-266.

実施例 3

参考例 3 9 の化合物 360 mg、DMF 10 ml 溶液に、3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 345 mg、WSC・HCl 383 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 270 mg、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 244 mg を加え、室温から 90 °Cまで昇温し 4 日間攪拌した。反応液を留去し、水を加えた後、EtOAc にて抽出し、有機層を、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=5:1~1:1）にて精製、このものを EtOAc 15 ml に溶解し、0.1 M 塩酸-EtOAc 溶液を 1.6 ml 加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、57 mg の 3-クロロ-N-[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシベンズアミド 塩酸塩を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.09-1.50 (5H,m), 1.59-1.69 (1H,m), 1.81-1.91 (2H,m), 2.09-2.19 (2H,m), 3.08-3.44 (7H,m), 3.52-3.60 (2H,m), 7.09 (1H,d,J=8.3Hz), 7.27 (2H,t,J=8.8Hz), 7.94 (1H,dd,J=8.3Hz,1.9Hz), 8.11-8.21 (3H,m), 9.85 (1H,brs), 11.16 (1H,s), 12.45 (1H,s).

FAB-MS(M+H)⁺ : 515.

融点 (°C) : 270-272(decomposed).

実施例 4

実施例 7 の化合物 330 mg、EtOH 5 ml、THF 5 ml の溶液に、氷冷下 1M 水酸化ナトリウム水溶液 0.80 ml を加えた。室温に昇温後 8 日間攪拌した。反応液に 1M 塩酸水溶液 0.80 ml 及び水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (9:1) で溶出した。その溶出部を減圧下濃縮し、得られた残渣を EtOH から再結晶し、52 mg の 1-{2-[(3,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル}ピペリジン-4-カルボン酸を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.69-1.82 (2H,m), 1.90-1.99 (2H,m), 2.37-2.46 (1H,m), 2.67-2.76 (2H,m), 3.09-3.17 (2H,m), 3.83 (6H,s), 6.73 (1H,t,J=2.0Hz), 7.25-7.31 (3H,m), 7.44 (2H,t,J=7.3Hz), 7.13 (2H,d,J=7.3Hz), 12.40 (1H,brs).

FAB-MS(M+H)⁺ : 468.

実施例 5

実施例 3 8 の化合物 300 mg、MeOH 10 ml の溶液に、氷冷下 1M 水酸化ナトリウム水溶液 0.71 ml を加えた。氷冷下 1 時間攪拌した後、1M 塩酸水溶液 0.71 ml を加えて減圧下溶媒を留去した。これにクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥を施した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (1 : 1) で溶出した。その溶出部を減圧下濃縮し、得られた残渣を EtOAc 10 ml に溶解し、これに 4M 塩酸-EtOAc を 0.41 ml 加え、室温にて 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、144 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-フェニルチアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシベンズアミド 2 塩酸塩を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 0.61-1.18 (1H,m), 1.21-1.33 (2H,m), 1.40-1.53 (2H,m), 1.59-1.67 (1H,m), 1.81-1.89 (2H,m), 2.15-2.23 (2H,m), 3.17-3.38 (7H,m), 3.49-3.57 (2H,m), 6.89 (2H,d,J=8.8Hz), 7.31 (1H,t,J=7.8Hz), 7.45 (2H,t,J=7.8Hz), 8.01 (2H,d,J=8.8Hz), 8.12 (2H,d,J=7.8Hz), 11.03 (1H,brs), 12.28 (1H,brs).

FAB-MS(M+H)⁺ : 463.

以下、上記実施例 1 の方法と同様にして表 6 ~ 表 8 に示す実施例 7 ~ 3 6 の化合物を、上記実施例 2 又は 3 の方法と同様にして表 9 ~ 表 1 0 に示す実施例 3 7 ~ 3 9 の化合物を、上記実施例 4 の方法と同様にして表 6 に示す実施例 6 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

なお、表中以下に示す略号を用いる（以下同様）。

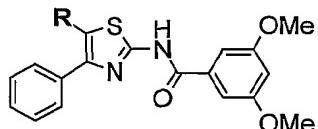
Ex : 実施例番号

R、Ar : 一般式中の置換基 (Ac : アセチル)

salt : 塩 (無記載 : フリ一体 ; HCl : 塩酸塩)

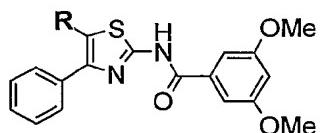
mp : 融点 (°C)

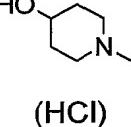
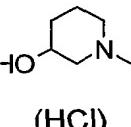
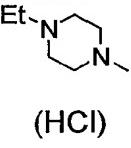
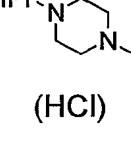
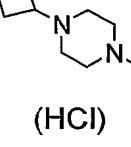
(表 6)



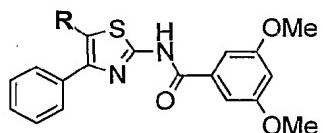
Ex	R (Salt)	Data
6		NMR(DMSO-d ₆); 1.54-1.59(1H,m), 1.61-1.73(1H,m), 1.74-1.85(1H,m), 1.87-2.00(1H,m), 2.61-2.72(2H,m), 2.84(1H,t,J=9.8Hz), 2.94-3.04(1H,m), 3.19-3.26(1H,m), 3.84(6H,s), 6.74(1H,s), 7.25-7.32(3H,m), 7.43(2H,t,J=7.3Hz), 8.12(2H,d,J=7.3Hz), 12.43(1H,brs). MS;468.
7		NMR(DMSO-d ₆); 1.06(3H,t,J=7.3Hz), 1.70-1.83(2H,m), 1.89-2.01(2H,m), 2.74(2H,t,J=9.3Hz), 3.10-3.18(2H,m), 3.28-3.31(1H,m), 3.83(6H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 6.73(1H,s), 7.25-7.31(3H,m), 7.44(2H,t,J=7.4Hz), 8.12(2H,d,J=7.4Hz), 12.46(1H,s). MS;496.
8		NMR(DMSO-d ₆); 1.14(3H,t,J=6.8Hz), 1.56-1.72(2H,m), 1.75-1.84(1H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.67-2.82(2H,m), 2.88-3.01(2H,m), 3.17-3.24(1H,m), 3.84(6H,s), 4.15(2H,q,J=6.8Hz), 6.74(1H,s), 7.26-7.32(3H,m), 7.41(2H,t,J=7.9Hz), 8.10(2H,d,J=7.9Hz), 12.48(1H,s). MS;496.
9		NMR(DMSO-d ₆); 1.82-1.89(4H,m), 2.73-3.40(4H,m), 3.83(6H,s), 6.70-6.78(1H,m), 7.23-7.50(5H,m), 7.73-8.01(2H,m), 12.29(1H,brs). MS;410.
10		NMR(DMSO-d ₆); 2.24-2.38(2H,m), 2.72(3H,d,J=4.4Hz), 2.77(3H,d,J=4.4Hz), 3.04-3.14(1H,m), 3.21-3.36(2H,m), 3.46-3.53(1H,m), 3.84(6H,s), 3.96-4.05(1H,m), 6.74(1H,s), 7.27-7.34(3H,m), 7.44(2H,t,J=7.4Hz), 7.95(2H,d,J=7.4Hz), 12.51(1H,brs). MS;453.
11		NMR(DMSO-d ₆); 1.50-1.58(2H,m), 1.64-1.71(4H,m), 2.87(4H,t,J=4.9Hz), 3.83(6H,s), 6.73(1H,t,J=2.0Hz), 7.24-7.30(3H,m), 7.43(2H,t,J=7.8Hz), 8.15(2H,d,J=7.8Hz), 12.44(1H,brs). MS;424.
12		NMR(DMSO-d ₆); 2.83(3H,d,J=4.9Hz), 3.16-3.35(6H,m), 3.41-3.52(2H,m), 3.84(6H,s), 6.75(1H,t,J=2.4Hz), 7.28-7.35(3H,m), 7.46(2H,t,J=7.3Hz), 8.14(2H,d,J=7.3Hz), 11.37(1H,brs), 12.60(1H,brs). MS;439.

(表 6 続き)



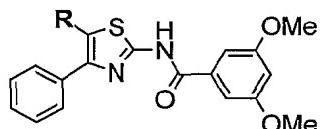
Ex	R (Salt)	Data
13		NMR(DMSO-d ₆); 1.54-1.66(2H,m), 1.83-1.92(2H,m), 2.70-2.78(2H,m), 3.04-3.14(2H,m), 3.63-3.70(1H,m), 3.83(6H,s), 6.73(1H,s), 7.25-7.31(3H,m), 7.43(2H,t,J=7.8Hz), 8.14(2H,d,J=7.8Hz), 12.44(1H,brs). MS;440.
14		NMR(DMSO-d ₆); 1.21-1.31(1H,m), 1.56-1.68(1H,m), 1.71-1.83(1H,m), 1.85-1.95(1H,m), 2.40-2.48(1H,m), 2.55-2.62(1H,m), 2.95-3.23(1H,m), 3.10-3.18(1H,m), 3.64-3.73(1H,m), 3.83(6H,s), 6.74(1H,s), 7.26-7.32(3H,m), 7.43(2H,t,J=7.8Hz), 8.13(2H,d,J=7.8Hz), 12.45(1H,brs). MS;440.
15		NMR(DMSO-d ₆); 1.41-1.52(1H,m), 1.60-1.72(1H,m), 1.74-1.82(1H,m), 1.86-1.95(1H,m), 2.52-2.63(2H,m), 2.69-2.76(1H,m), 3.03-3.10(1H,m), 3.14-3.22(1H,m), 3.83(6H,s), 6.47(2H,brs), 6.73(1H,t,J=2.5Hz), 7.26-7.31(3H,m), 7.43(2H,t,J=7.3Hz), 8.12(2H,d,J=7.3Hz), 12.47(1H,brs). MS;467.
16		NMR(DMSO-d ₆); 0.95(3H,t,J=6.8Hz), 1.07(3H,t,J=6.8Hz), 1.43-1.57(1H,m), 1.73-1.84(3H,m), 2.60-2.72(2H,m), 2.86-2.95(1H,m), 2.99-3.06(1H,m), 3.11-3.39(5H,m), 3.83(6H,s), 6.73(1H,t,J=2.5Hz), 7.26-7.31(3H,m), 7.44(2H,t,J=7.3Hz), 8.15(2H,d,J=7.3Hz), 12.47(1H,brs). MS;523.
17		NMR(DMSO-d ₆); 1.30(3H,t,J=6.8Hz), 3.16-3.34(8H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.84(6H,s), 6.75(1H,t,J=1.9Hz), 7.24-7.36(3H,m), 7.46(2H,t,J=7.8Hz), 8.13(2H,d,J=7.8Hz), 11.00(1H,brs), 12.60(1H,brs). MS;453.
18		NMR(DMSO-d ₆); 0.94(3H,t,J=7.3Hz), 1.71-1.83(2H,m), 3.05-3.13(2H,m), 3.13-3.31(6H,m), 3.52-3.58(2H,m), 3.84(6H,s), 6.75(1H,t,J=1.9Hz), 7.24-7.36(3H,m), 7.45(2H,t,J=7.8Hz), 8.13(2H,d,J=7.8Hz), 11.25(1H,brs), 12.59(1H,brs). MS;467.
19		NMR(DMSO-d ₆); 1.66-1.82(2H,m), 2.13-2.22(2H,m), 2.41-2.49(2H,m), 3.01-3.13(2H,m), 3.20-3.30(4H,m), 3.39-3.44(2H,m), 3.74-3.80(1H,m), 3.83(6H,s), 7.30(1H,t,J=2.4Hz), 7.29-7.35(3H,m), 7.47(2H,t,J=7.8Hz), 8.12(2H,d,J=7.8Hz), 11.65(1H,brs), 12.59(1H,brs). MS;479.

(表6 続き)



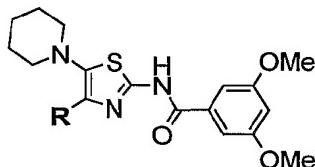
Ex	R (Salt)	Data
20		NMR(DMSO-d ₆);1.06-1.18(1H,m),1.21-1.34(2H,m),1.41-1.53(2H,m),1.59-1.67(1H,m),1.81-1.90(2H,m),2.16-2.24(2H,m),3.17-3.41(7H,m),3.50-3.59(2H,m),3.83(6H,s),6.75(1H,t,J=1.9Hz),7.27-7.35(3H,m),7.46(2H,t,J=7.8Hz),8.12(2H,d,J=7.8Hz),11.10(1H,brs),12.59(1H,brs). MS;507.
21		NMR(DMSO-d ₆);3.21-3.31(4H,m),3.50-3.59(4H,m),3.84(6H,s),6.75(1H,t,J=1.9Hz),7.10-7.20(1H,m),7.28-7.34(3H,m),7.38-7.50(6H,m),8.20(2H,d,J=7.9Hz),12.56(1H,brs). MS;501.
22		NMR(DMSO-d ₆);3.22-3.40(8H,m),3.83(6H,s),4.42(2H,d,J=4.4Hz),6.75(1H,t,J=2.4Hz),7.27-7.36(3H,m),7.41-7.50(5H,m),7.66-7.72(2H,m),8.12(2H,d,J=7.3Hz),11.38(1H,brs),12.59(1H,brs). MS;515.
23		NMR(DMSO-d ₆);3.20-3.43(11H,m),3.54-3.61(2H,m),3.76-3.81(2H,m),3.83(6H,s),6.75(1H,t,J=1.9Hz),7.28-7.36(3H,m),7.46(2H,t,J=7.8Hz),8.13(2H,d,J=7.8Hz),11.11(1H,brs),12.59(1H,brs). MS;483.
24		NMR(DMSO-d ₆);3.24-3.32(4H,m),3.39-3.50(2H,m),3.62-3.71(4H,m),3.84(6H,s),4.49(2H,t,J=4.9Hz),6.75(1H,t,J=2.4Hz),6.98-7.06(3H,m),7.29-7.37(5H,m),7.46(2H,t,J=7.8Hz),8.15(2H,d,J=7.8Hz),11.50(1H,brs),12.59(1H,brs). MS;545.
25		NMR(DMSO-d ₆);1.83-2.05(6H,m),2.11-2.19(2H,m),2.70(2H,t,J=10.3Hz),3.01-3.11(2H,m),3.20-3.31(3H,m),3.47-3.56(2H,m),3.83(6H,s),6.74(1H,t,J=1.9Hz),7.28-7.33(3H,m),7.44(2H,t,J=7.8Hz),8.13(2H,d,J=7.8Hz),11.16(1H,brs),12.51(1H,brs). MS;493.
26		NMR(DMSO-d ₆);1.32-1.50(1H,m),1.68-1.76(1H,m),1.77-1.99(6H,m),2.06-2.25(2H,m),2.74(2H,t,J=11.2Hz),2.87-3.00(2H,m),3.22-3.36(3H,m),3.41-3.49(2H,m),3.83(6H,s),6.74(1H,t,J=2.4Hz),7.27-7.33(3H,m),7.44(2H,t,J=7.3Hz),8.11(2H,d,J=7.3Hz),10.52(1H,brs),12.51(1H,brs). MS;507.

(表 6 続き)



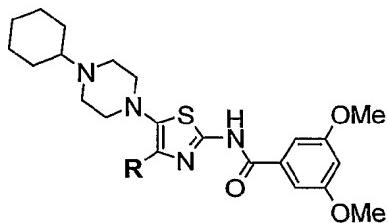
Ex	R (Salt)	Data
27	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 1.60-1.74(8H,m), 3.14(4H,brs), 3.87(6H,s), 6.73(1H,s), 7.24-7.32(3H,m), 7.71(2H,t,J=6.8Hz), 8.01(2H,d,J=6.8Hz), 12.39(1H,brs). MS;438.
28	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 2.02-2.13(1H,m), 2.16-2.29(1H,m), 2.80(3H,d,J=4.9Hz), 3.19-3.35(5H,m), 3.40-3.55(2H,m), 3.59-3.65(1H,m), 3.84(6H,s), 6.74(1H,t,J=2.0Hz), 7.28-7.34(3H,m), 7.48(2H,t,J=7.4Hz), 8.00(2H,d,J=7.4Hz), 11.37(1H,brs), 12.51(1H,brs). MS;453.

(表 7)



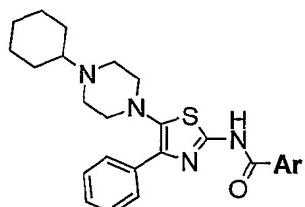
Ex	R (Salt)	Data
29	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 1.56-1.64(2H,m), 1.73-1.81(4H,m), 3.00(4H,t,J=4.9Hz), 3.84(6H,s), 6.76(1H,t,J=1.9Hz), 7.29(2H,d,J=1.9Hz), 8.47(2H,d,J=6.3Hz), 8.88(2H,d,J=6.3Hz), 12.71(1H,s). MS;425. mp;264-265(decomposed).
30	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 1.53-1.62(2H,m), 1.70-1.78(4H,m), 2.93(4H,t,J=4.4Hz), 3.84(6H,s), 6.75(1H,t,J=2.0Hz), 7.29(2H,d,J=2.0Hz), 8.10(1H,dd,J=5.8Hz,8.3Hz), 8.82(1H,d,J=5.8Hz), 9.03(1H,d,J=8.3Hz), 9.38(1H,s), 12.69(1H,s). MS;425.
31	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 1.54-1.62(2H,m), 1.71-1.80(4H,m), 3.04(4H,t,J=4.9Hz), 3.84(6H,s), 6.77(1H,t,J=2.0Hz), 7.27(2H,d,J=2.0Hz), 7.81(1H,t,J=5.4Hz), 8.43(1H,d,J=8.3Hz), 8.55(1H,t,J=8.3Hz), 8.82(1H,d,J=5.4Hz), 12.70(1H,brs). MS;425.

(表 8)



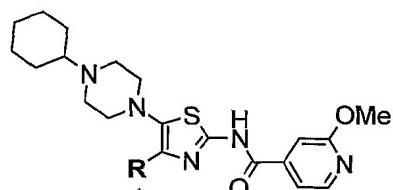
Ex	R (Salt)	Data
32	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆); 1.04-1.19(1H,m), 1.21-1.34(2H,m), 1.40-1.53(2H,m), 1.58-1.68(1H,m), 1.80-1.89(2H,m), 2.15-2.24(2H,m), 3.14-3.36(7H,m), 3.49-3.57(2H,m), 3.83(6H,s), 6.74(1H,t,J=1.9Hz), 6.85(2H,d,J=8.8Hz), 7.29(2H,d,J=1.9Hz), 7.94(2H,d,J=8.8Hz), 11.05(1H,brs), 12.52(1H,brs). MS;523.
33	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆); 1.05-1.19(1H,m), 1.20-1.35(2H,m), 1.39-1.54(2H,m), 1.57-1.68(1H,m), 1.80-1.89(2H,m), 2.15-2.25(2H,m), 3.19-3.39(7H,m), 3.49-3.59(2H,m), 3.83(6H,s), 6.70(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 6.74(1H,t,J=2.4Hz), 7.23(1H,t,J=7.8Hz), 7.29(2H,d,J=2.4Hz), 7.54(1H,d,J=7.8Hz), 7.68(1H,t,J=1.5Hz), 10.83(1H,brs), 12.55(1H,brs). MS;523.
34	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆); 1.09-1.18(1H,m), 1.20-1.35(2H,m), 1.41-1.54(2H,m), 1.58-1.68(1H,m), 1.80-1.91(2H,m), 2.14-2.26(2H,m), 3.19-3.38(7H,m), 3.51-3.57(2H,m), 3.84(6H,s), 6.75(1H,t,J=1.9Hz), 7.24-7.31(4H,m), 8.13-8.20(2H,m), 11.15(1H,brs), 12.60(1H,brs). MS;525.
35	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆); 1.05-1.19(1H,m), 1.20-1.38(2H,m), 1.41-1.54(2H,m), 1.57-1.68(1H,m), 1.80-1.91(2H,m), 2.14-2.25(2H,m), 3.18-3.41(7H,m), 3.51-3.62(2H,m), 3.83(6H,s), 6.75(1H,t,J=2.0Hz), 7.16(1H,dt,J=2.0Hz,8.8Hz), 7.29(2H,d,J=2.0Hz), 7.50(1H,dd,J=8.8Hz,13.1Hz), 7.86(1H,d,J=13.1Hz), 8.01(1H,d,J=8.8Hz), 11.07(1H,brs), 12.60(1H,brs). MS;525.
36	(HCl)	NMR(DMSO-d ₆); 1.05-1.14(1H,m), 1.16-1.30(2H,m), 1.31-1.46(2H,m), 1.56-1.64(1H,m), 1.77-1.85(2H,m), 2.06-2.15(2H,m), 2.93-3.04(2H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.23-3.33(2H,m), 3.43-3.51(2H,m), 3.83(6H,s), 6.74(1H,t,J=2.0Hz), 7.25-7.32(4H,m), 7.41-7.48(1H,m), 7.61(1H,dt,J=2.0Hz,7.4Hz), 10.74(1H,brs), 12.64(1H,brs). MS;525.

(表 9)



Ex	Ar (Salt)	Data
37	 (HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 1.05-1.19(1H,m), 1.23-1.35(2H,m), 1.41-1.54(2H,m), 1.58-1.67(1H,m), 1.82-1.92(2H,m), 2.18-2.24(2H,m), 3.18-3.39(7H,m), 3.51-3.36(2H,m), 3.93(3H,s), 7.33(1H,t,J=7.3Hz), 7.42-7.49(3H,m), 7.55(1H,dd,J=1.5Hz,5.4Hz), 8.11(2H,d,J=7.3Hz), 8.37(1H,d,J=5.4Hz), 11.03(1H,brs), 12.84(1H,brs). MS;478.
38	 (HCl)	NMR; 1.07-1.19(1H,m), 1.21-1.35(2H,m), 1.38-1.54(2H,m), 1.58-1.68(1H,m), 1.80-1.89(2H,m), 2.15-2.23(2H,m), 2.32(3H,s), 3.17-3.37(7H,m), 3.51-3.58(2H,m), 7.29-7.35(3H,m), 7.46(2H,t,J=7.3Hz), 8.12(2H,dd,J=1.5Hz,8.3Hz), 8.15(2H,dd,J=1.5Hz,8.3Hz), 10.90(1H,s), 12.62(1H,s). MS;505. mp;241-244(decomposed).

(表 10)



Ex	R (Salt)	Data
39	 (HCl)	NMR(DMSO-d ₆): 1.02-1.19(1H,m), 1.20-1.35(2H,m), 1.41-1.54(2H,m), 1.57-1.68(1H,m), 1.77-1.91(2H,m), 2.15-2.24(2H,m), 3.20-3.38(7H,m), 3.53-3.59(2H,m), 3.93(3H,s), 6.71(1H,dd,J=1.9Hz,8.3Hz), 7.23(1H,t,J=8.3Hz), 7.45(1H,s), 7.51-7.56(2H,m), 7.67(1H,brs), 8.37(1H,d,J=5.4Hz), 10.85(1H,brs), 12.80(1H,brs). MS;494.

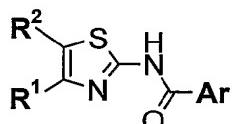
以下、表1-1に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法および当業者にとって自明である方法、またはこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

なお、表中以下に示す略号を用いる。

No：化合物番号、

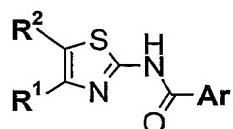
R¹、R²、Ar：一般式中の置換基（cPent：シクロペンチル、cHex：シクロヘキシル、cHep：シクロヘプチル、nBu：ノルマルブチル、nHex：ノルマルヘキシル、iPr：イソプロピル、tBu：ターシャリーブチル、Mor：モルホリン-4-イル、pipa：ピペラジニル、pipe：ピペリジニル、Py：ピリジル、di：ジ。なお、置換基の前の数字は置換位置を示す。従って、例えば2-MeO-4-Pyは2-メトキシピリジン-4-イルを、3,5-diMeO-Phは3,5-ジメトキシフェニルを、4-cHex-1-pipaは4-シクロヘキシルピペラジン-1-イルを示す。）

(表1-1)



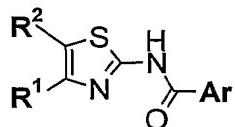
No	R ¹	R ²	Ar
A1	4-F-Ph	Mor	3,5-diMeO-Ph
A2	3-Cl-Ph	Mor	3,5-diMeO-Ph
A3	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diMeO-Ph
A4	4-F-Ph	Mor	3,5-diF-Ph
A5	3-Cl-Ph	Mor	3,5-diF-Ph
A6	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-Ph
A7	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-Ph
A8	4-F-Ph	Mor	2-Cl-6-MeO-4-Py
A9	3-Cl-Ph	Mor	2-Cl-6-MeO-4-Py
A10	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2-Cl-6-MeO-4-Py
A11	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	2-Cl-6-MeO-4-Py
A12	4-F-Ph	Mor	2-MeO-6-Me-4-Py
A13	3-Cl-Ph	Mor	2-MeO-6-Me-4-Py
A14	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-6-Me-4-Py
A15	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-6-Me-4-Py

(表 1 1 続き)



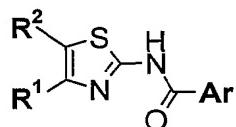
No	R ¹	R ²	Ar
A16	4-F-Ph	Mor	2,6-diMeO-4-Py
A17	3-Cl-Ph	Mor	2,6-diMeO-4-Py
A18	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2,6-diMeO-4-Py
A19	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	2,6-diMeO-4-Py
A20	4-F-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A21	3-Cl-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A22	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A23	4-F-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A24	3-Cl-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A25	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A26	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A27	4-F-Ph	Mor	3-Cl-4-HO-Ph
A28	3-Cl-Ph	Mor	3-Cl-4-HO-Ph
A29	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3-Cl-4-HO-Ph
A30	4-F-Ph	Mor	3-Br-4-HO-Ph
A31	3-Cl-Ph	Mor	3-Br-4-HO-Ph
A32	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-Br-4-HO-Ph
A33	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3-Br-4-HO-Ph
A34	4-F-Ph	Mor	3,5-diF-4-HO-Ph
A35	3-Cl-Ph	Mor	3,5-diF-4-HO-Ph
A36	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-4-HO-Ph
A37	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-4-HO-Ph
A38	4-F-Ph	Mor	3,5-diCl-4-HO-Ph
A39	3-Cl-Ph	Mor	3,5-diCl-4-HO-Ph
A40	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diCl-4-HO-Ph
A41	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	3,5-diCl-4-HO-Ph
A42	4-F-Ph	Mor	4-AcO-3-F-Ph
A43	3-Cl-Ph	Mor	4-AcO-3-F-Ph
A44	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3-F-Ph
A45	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3-F-Ph
A46	4-F-Ph	Mor	4-AcO-3-Cl-Ph
A47	3-Cl-Ph	Mor	4-AcO-3-Cl-Ph
A48	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3-Cl-Ph
A49	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3-Cl-Ph
A50	4-F-Ph	Mor	4-AcO-3-Br-Ph
A51	3-Cl-Ph	Mor	4-AcO-3-Br-Ph
A52	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3-Br-Ph
A53	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3-Br-Ph
A54	4-F-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diF-Ph
A55	3-Cl-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diF-Ph

(表 1 1 続き)



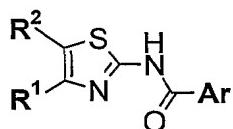
No	R ¹	R ²	Ar
A56	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diF-Ph
A57	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diF-Ph
A58	4-F-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A59	3-Cl-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A60	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A61	3-Cl-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A62	3-F-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A63	3-F-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A64	3-F-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A65	3-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A66	3-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A67	3-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A68	3-Br-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A69	3-Br-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A70	3-Br-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A71	3-Br-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A72	3-Br-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A73	3-Br-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A74	3-Me-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A75	3-Me-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A76	3-Me-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A77	3-Me-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A78	3-Me-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A79	3-Me-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A80	3-tBu-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A81	3-tBu-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A82	3-tBu-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A83	3-tBu-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A84	3-tBu-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A85	3-tBu-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A86	3,4-diF-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A87	3,4-diF-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A88	3,4-diF-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A89	3,4-diF-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A90	3,4-diF-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A91	3,4-diF-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A92	3-Cl-4-F-Ph	Mor	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A93	3-Cl-4-F-Ph	Mor	2-MeO-4-Py
A94	3-Cl-4-F-Ph	Mor	3-F-4-HO-Ph
A95	3-Cl-4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph

(表 1 1 続き)



No	R ¹	R ²	Ar
A96	3-Cl-4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A97	3-Cl-4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A98	3-Cl-Ph	thiomorpholin-4-yl	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A99	3-Cl-Ph	thiomorpholin-4-yl	2-MeO-4-Py
A100	3-Cl-Ph	thiomorpholin-4-yl	3-F-4-HO-Ph
A101	4-F-Ph	thiomorpholin-4-yl	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A102	4-F-Ph	thiomorpholin-4-yl	2-MeO-4-Py
A103	4-F-Ph	thiomorpholin-4-yl	3-F-4-HO-Ph
A104	3-Cl-Ph	1-pipe	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A105	3-Cl-Ph	1-pipe	2-MeO-4-Py
A106	3-Cl-Ph	1-pipe	3-F-4-HO-Ph
A107	4-F-Ph	1-pipe	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A108	4-F-Ph	1-pipe	2-MeO-4-Py
A109	4-F-Ph	1-pipe	3-F-4-HO-Ph
A110	3-Cl-Ph	4-Ph-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A111	3-Cl-Ph	4-Ph-1-pipa	2-MeO-4-Py
A112	3-Cl-Ph	4-Ph-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A113	4-F-Ph	4-Ph-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A114	4-F-Ph	4-Ph-1-pipa	2-MeO-4-Py
A115	4-F-Ph	4-Ph-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A116	3-Cl-Ph	4-(2-Py)-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A117	3-Cl-Ph	4-(2-Py)-1-pipa	2-MeO-4-Py
A118	3-Cl-Ph	4-(2-Py)-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A119	4-F-Ph	4-(2-Py)-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A120	4-F-Ph	4-(2-Py)-1-pipa	2-MeO-4-Py
A121	4-F-Ph	4-(2-Py)-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A122	3-Cl-Ph	4-nPr-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A123	3-Cl-Ph	4-nPr-1-pipa	2-MeO-4-Py
A124	3-Cl-Ph	4-nPr-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A125	4-F-Ph	4-nPr-1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A126	4-F-Ph	4-nPr-1-pipa	2-MeO-4-Py
A127	4-F-Ph	4-nPr-1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A128	3-Cl-Ph	4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A129	3-Cl-Ph	4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	2-MeO-4-Py
A130	3-Cl-Ph	4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A131	4-F-Ph	4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A132	4-F-Ph	4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	2-MeO-4-Py

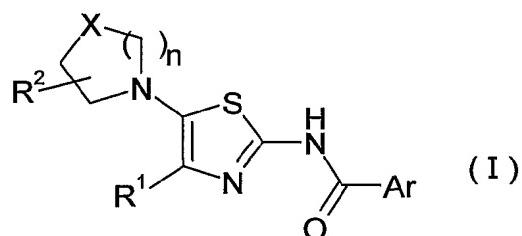
(表 1 1 続き)



No	R ¹	R ²	Ar
A133	4-F-Ph	4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A134	3-Cl-Ph	4-PhOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A135	3-Cl-Ph	4-PhOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	2-MeO-4-Py
A136	3-Cl-Ph	4-PhOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A137	4-F-Ph	4-PhOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A138	4-F-Ph	4-PhOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	2-MeO-4-Py
A139	4-F-Ph	4-PhOCH ₂ CH ₂ -1-pipa	3-F-4-HO-Ph
A140	3-Cl-Ph	4-cHex-homopiperazin-1-yl	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A141	3-Cl-Ph	4-cHex-homopiperazin-1-yl	2-MeO-4-Py
A142	3-Cl-Ph	4-cHex-homopiperazin-1-yl	3-F-4-HO-Ph
A143	4-F-Ph	4-cHex-homopiperazin-1-yl	4-AcO-3,5-diCl-Ph
A144	4-F-Ph	4-cHex-homopiperazin-1-yl	2-MeO-4-Py
A145	4-F-Ph	4-cHex-homopiperazin-1-yl	3-F-4-HO-Ph
A146	4-Cl-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A147	4-Me-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A148	4-MeO-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A149	4-EtO ₂ C-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A150	2,4-diF-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A151	3,5-diF-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A152	3,4-diCl-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A153	3-MeO-Ph	cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A154	4-F-Ph	4-(3-Py)-1-pipa	2-MeO-4-Py
A155	4-F-Ph	4-(4-Py)-1-pipa	2-MeO-4-Py
A156	4-F-Ph	4-nBu-1-pipa	2-MeO-4-Py
A157	4-F-Ph	4-nHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A158	4-F-Ph	4-Et-1-pipa	2-MeO-4-Py
A159	4-F-Ph	4-iPr-1-pipa	2-MeO-4-Py
A160	4-F-Ph	4-cPent-1-pipa	2-MeO-4-Py
A161	4-F-Ph	4-cHep-1-pipa	2-MeO-4-Py
A162	4-F-Ph	3-(1-pipe)-pyrrolidin-1-yl	2-MeO-4-Py
A163	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-MeO-4-Me-Ph
A164	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-HO-Ph
A165	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-MeO-Ph
A166	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-Me-Ph
A167	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	3-F-4-MeO-Ph
A168	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2,5-diF-4-MeO-Ph
A169	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	2,3-diF-4-MeO-Ph
A170	4-F-Ph	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-MeO-3-Py

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

Ar : 低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはピリジル。

R¹ : 低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはピリジル。

R² : -H、-OH、-COOH、-COO-低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ及び環状アミノからなる群より選択される基。なお、この基は環上に 1 つ以上存在していてもよい。

-X- : -CH₂-、-O-、-S- 又は -N(R³)-。

R³ : 置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール-低級アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。

n : 1 乃至 3 の整数。]

2. X が $-N(R^3)$ で示される基であり、n が 2 又は 3 である請求項 1 の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
3. Ar が -OH、-O-低級アルキル及び-OCO-低級アルキルからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはピリジルである請求項 2 の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
4. 請求項 1 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩のうち、

3,5-ジメトキシ-N-(5-モルホリン-4-イル-4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシソニコチニアミド、

3-クロロ-N-[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシベンズアミド、

3,5-ジメトキシ-N-(5-ピペリジン-1-イル-4-ピリジン-4-イルチアゾール-2-イル)ベンズアミド、若しくは、

4-{[5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)-4-フェニルチアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニルアセテート、又はその製薬学的に許容される塩。

5. 請求項 1、請求項 2、請求項 3 若しくは請求項 4 記載の 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。
6. 巨核球コロニー形成促進剤である請求項 5 の医薬。
7. 血小板增多剤である請求項 5 の医薬。
8. 血小板減少症治療剤である請求項 5 の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07D277/40, 277/46, 417/04, 417/12, A61K31/454, 31/427, 31/5377, 31/496, 31/4439, 31/55, 31/4545, A61P7/00, 7/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07D277/40, 277/46, 417/04, 417/12, A61K31/454, 31/427, 31/5377, 31/496, 31/4439, 31/55, 31/4545, A61P7/00, 7/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Cplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 518731 A (SANOFI ELF), 16 December, 1992 (16.12.92), Pages 36 to 37; examples 54 to 56 & AU 1727992 A & BR 9202156 A & CA 2070526 A & CS 9201693 A & CZ 289003 A & DE 69226729 A & ES 2121575 A & FI 922589 A & FR 2677356 A & HK 1012397 A & HU 75870 A & IE 921814 A & IL 102004 A & JP 5-155871 A & JP 3199451 B & KR 222309 B & MX 9202662 A & NO 300135 B & NZ 243009 A & RU 2059637 A & ZA 9203981 A	1-5 6-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 23 April, 2002 (23.04.02)	Date of mailing of the international search report 14 May, 2002 (14.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00755

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/7423 A (Shionogi & Co., Ltd.), 01 February, 2001 (01.02.01), Claims; pages 73, 75, N-69; page 123, N-284 (Family: none)	1-8
P,X	WO 01/53267 A (Shionogi & Co., Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Claims (Family: none)	1-8
A	EP 432040 A (SANOFI), 12 June, 1991 (12.06.91), Page 23; example 19 & AU 6777990 A & CA 2031463 A & DE 69011059 C & ES 2057490 A & FI 905941 A & HK 1002030 A & HU 59400 A & IE 904310 A & IL 96577 A & JP 10-130147 A & KR 147281 B & MX 9203027 A & NO 179584 B	1-8
A	EP 389699 A (Pfizer Inc.), 03 October, 1990 (03.10.90), Claims & AU 3107789 A & CA 1328265 A & CN 1036572 A & DK 108789 A & HU 54680 A & IL 89481 A & JP 1-299289 A & KR 9100734 B & NO 178068 B & NZ 228247 A & PT 89922 A & WO 89/08652 A & ZA 8901681 A	1-8
A	WO 00/35446 A (Smithkline Beecham Co.), 22 June, 2000 (22.06.00), Claims & US 5804547 A & US 5942486 A & EP 970177 A & BR 9807874 A & AU 2482300 A & EP 1156804 A	1-8
A	JP 11-152276 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 08 June, 1999 (08.06.99), Claims (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ C07D277/40, 277/46, 417/04, 417/12, A61K31/454,
31/427, 31/5377, 31/496, 31/4439, 31/55, 31/4545,
A61P7/00, 7/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ C07D277/40, 277/46, 417/04, 417/12, A61K31/454,
31/427, 31/5377, 31/496, 31/4439, 31/55, 31/4545,
A61P7/00, 7/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

Capplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 518731 A (SANOFI ELF), 1992.12.16,	1-5
Y	第36-37頁 例54-56 & AU 1727992 A & BR 9202156 A & CA 2070526 A & CS 9201693 A & CZ 289003 A & DE 69226729 A & ES 2121575 A & FI 922589 A & FR 2677356 A & HK 1012397 A & HU 75870 A & IE 921814 A & IL 102004 A & JP 5-155871 A & JP 3199451 B & KR 222309 B & MX 9202662 A & NO 300135 B & NZ 243009 A & RU 2059637 A & ZA 9203981 A	6-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.04.02

国際調査報告の発送日

14.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

柳原 貴子

4C 9444



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/7423 A (塩野義製薬株式会社), 2001.02.01, 特許請求の範囲、第73頁、第75頁 N-69、第123頁 N-284 (ファミリーなし)	1-8
P X	WO 01/53267 A (塩野義製薬株式会社), 2001.07.26, 特許請求の範囲、 (ファミリーなし)	1-8
A	EP 432040 A (SANOFI), 1991.16.12, 第23頁 例 1 9 & AU 6777990 A & CA 2031463 A & DE 69011059 C & ES 2057490A & FI 905941 A & HK 1002030 A & HU 59400 A & IE 904310 A & IL 96577 A & JP 10-130147 A & KR 147281 B & MX 9203027 A & NO 179584 B	1-8
A	EP 389699 A (PFIZER Inc.), 1990.10.03, 特許請求の範囲 & AU 3107789 A & CA 1328265 A & CN 1036572 A & DK 108789 A & HU 54680 A & IL 89481 A & JP 1-299289 A & KR 9100734 B & NO 178068 B & NZ 228247 A & PT 89922 A & WO 89/08652 A & ZA 8901681 A	1-8
A	WO 00/35446 A (SMITHKLINE BEECHAM Co.), 2000.06.22, 特許請求の範囲 & US 5804547 A & US 5942486 A & EP 970177 A & BR 9807874 A & AU 2482300 A & EP 1156804 A	1-8
A	JP 11-152276 A (北陸製薬株式会社), 1999.06.08 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8